

術前に診断しえた十二指腸 stromal tumor の 1 例

関西医科大学第 2 外科, 同 病理検査科*

森 毅 濱田 吉則 鎌野 尚子
坂井田紀子* 岡村 明治* 日置紘士郎

症例は51歳の男性。タール便を主訴に来院し、精査の結果、十二指腸水平脚に潰瘍を伴う隆起性病変を認め、当科に紹介となった。術前の上部消化管内視鏡検査の生検結果から、十二指腸原発の gastrointestinal stromal tumor (GIST) と診断され、十二指腸部分切除術を施行した。摘出標本は38 × 37 × 30mm の境界明瞭な粘膜下腫瘍で、中心部が粘膜面に露出し潰瘍を形成していた。組織学的には、紡錘形の腫瘍細胞が束状に増殖し、核分裂像を2~4個/10HPF 認めた。免疫組織学的には vimentin , CD34のみが陽性を示し、desmin , α -smooth muscle actin , HHF-35 , S-100蛋白は陰性で、gastrointestinal stromal tumor , uncommitted type , malignant と診断した。十二指腸原発の GIST はまれであるが、ほかの部位の消化管原発の GIST と比較して悪性度は高いといわれ、嚴重な経過観察が必要と考えられた。

はじめに

近年、免疫組織学の発展に伴い、消化管の間葉系腫瘍に対して gastrointestinal stromal tumor (以下、GIST と略記) という概念が生まれるに至った¹⁾。今回私たちは、タール便により発症し、上部消化管内視鏡による生検で十二指腸原発の stromal tumor と診断しえた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：51歳、男性

主訴：タール便

既往歴：高血圧

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成9年5月、全身倦怠感を認め、またタール便を認めたため、近医を受診した。その際普段150/90mmHg 程度であった血圧が100/68mmHg に低下していたため、本院救命センターを紹介され緊急入院となった。入院時 Hb 7.2g/dl , Ht 22.3% と貧血が強く、消化管出血が疑われた。腹部血管造影を施行され、上腸間膜動脈よりエピネフリンを注入した。具体的な出血源は不明であったが、エピネフリン注入後は貧血の進行が止まりタール便を認めなくなったため退院した。平成10年4月に近医での痔核手術の際に貧血を指摘され同時にタール便も認めたため、本院第3内科に紹介

され入院。精査により十二指腸水平脚に潰瘍を伴う隆起性病変を認め、手術目的により当科に転科となった。

入院時現症：身長；169.5cm , 体重；72kg . 発熱や黄疸はなかった。腹部には腫瘤を触知せず、腹水はなく圧痛もなかった。

入院時の血液検査所見：赤血球が260万/mm³ , Hb が8.0g/dl と貧血を認めたほかには、異常を認めなかった。また、腫瘍マーカーにも異常を認めなかった。

低緊張性十二指腸造影：十二指腸下行脚から水平脚にかけての前壁やや脾臓側に、中心陥凹を伴った隆起性病変を認めた (Fig. 1) 。

上部消化管内視鏡検査：同部位に2 型の腫瘍を認めた (Fig. 2) 。この際の生検により GIST と診断された。

腹部血管造影：上腸間膜動脈からの造影により、下脾十二指腸動脈による径2.5 × 3.3cm の濃染像を認めた (Fig. 3) 。

腹部 MRI (T1強調 , Magnevist[®] による造影像) : 右後腹膜に内部がやや均一な等信号域の腫瘤があり、下大静脈を圧排していた (Fig. 4) 。

手術所見：肝転移、腹水などは認めず、腹腔内に異常は認めなかった。横行結腸を頭側に持ち上げ後腹膜を切開したところ、十二指腸水平脚に腸管壁外性に前方に突出する腫瘍が認められた。腫瘍は術前診断のとおり血管に富んでいたが、脾臓、下大静脈などへの浸潤は認められなかった。術中迅速病理検査で口側端と No. 14V リンパ節を診断したところ、癌の浸潤や転移

< 1999年11月30日受理 > 別刷請求先：森 毅
〒570 8507 守口市文園町10 15 関西医科大学第 2 外科

Fig. 1 Hypotonic duodenography demonstrated an elevated lesion with ulceration in the third portion (arrow)



Fig. 2 Duodenoscopy revealed 2' type tumor in the third position.

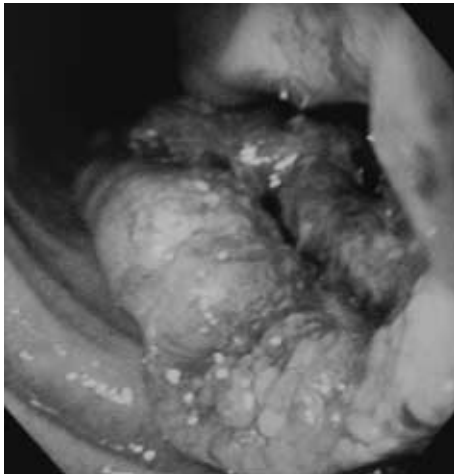
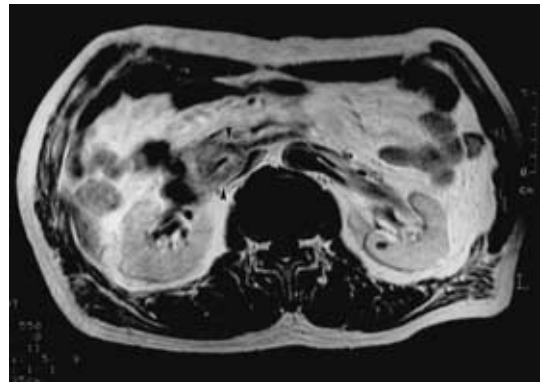


Fig. 3 Superior mesenteric arteriogram showed tumor staining supplied from inferior pancreaticoduodenal artery (arrow)



Fig. 4 Abdominal MRI showed iso-signal tumor oppressed IVC in the right retroperitoneum (arrow).



はなく、また他にもリンパ節腫脹などの異常を認めなかったため、術式を十二指腸部分切除術とし、十二指腸の下行脚と水平脚とを端端吻合した。

摘出標本病理所見：38×37×30mmの比較的境界明瞭な粘膜下腫瘍で、断面は灰白色、多結節状、充実性、中心部で粘膜面に露出し、UI IIIの潰瘍形成を伴っているが、漿膜面は滑沢で腫瘍の腹腔内への露出は認められなかった。組織学的にも粘膜下層から漿膜下にかけて存在する腫瘍で（Fig. 5）、高色質の短紡錘型の核と紡錘形の胞体を有する腫瘍細胞が束状に増殖し、核分裂像を2～4個/10HPF認めた（Fig. 6上）。腫瘍細胞胞

体内にグリコーゲンは認められず、明らかな筋線維も認められず、免疫組織学的には、vimentin, CD34（Fig. 6下）のみが陽性を示し、desmin, α -smooth muscle actin, HHF-35, S-100蛋白は陰性で、平滑筋、シウワン細胞への分化は認められなかった。多形性、細胞密度、核分裂像の所見も合わせ、gastrointestinal stromal tumor, uncommitted type, malignantと診断した。断端に腫瘍細胞は認められなかった。

術後経過：十二指腸吻合部の狭窄をきたし、さらに胃の蠕動運動の機能不全に陥ったが、絶食・高カロリー輸液による保存的治療により軽快し退院した。

Fig. 5 Pathological examination revealed submucosal tumor with massive dense fascicular proliferation of spindle-shaped tumor cells in the submucosal layer (H.E. stain, $\times 66$)



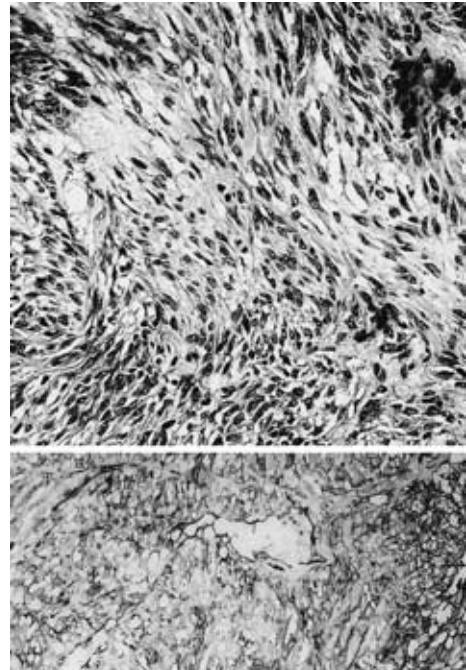
考 察

GISTとは、広義には間葉系腫瘍である平滑筋腫、平滑筋肉腫、神経鞘腫などの総称である。狭義には間葉系腫瘍のうち筋原性、神経原性の両方への分化を示すもの、また逆に両方への分化を示さないもの、すなわち免疫組織学的に筋原性、神経原性などに特定できないものをいう¹⁾。

間葉系腫瘍では、免疫組織学的に特徴のあるものが多く、Rosai²⁾はこれらの特徴からGISTを4つの大きなカテゴリーに分けている。すなわち、1) desmin, actin, myosin等のmuscle markerが陽性となる筋原性への分化を示すもの。2) s-100蛋白が陽性となる神経鞘性への分化を示すもの。3) まれではあるが、筋原性・神経原性の両方へ分化する要素を持っており、combined smooth muscle-neural typeと呼ばれるもの。4) 平滑筋・神経鞘への分化の要素が欠落しており、3)と同じくまれなタイプで、uncommitted typeと呼ばれ、免疫組織学的にCD34のみが陽性となることが多いもの。この4つである。なお、Miettinenら³⁾は厳密な意味でのGISTは4)のタイプであると述べている。

Goldblumら⁴⁾は、十二指腸原発のstromal tumor 20症例を病理所見を中心に良性と悪性に分類した。良性

Fig. 6 Upper figure showed fascicular proliferation of medium sized spindle shaped cells and scattered mitotic figures ($\times 330$) Bottom figure demonstrated tumor cells were positive for CD34, immunohistochemically ($\times 330$)



10症例では、部位は球部1例、下行脚9例で大きさは2.0~4.5(平均3.2)cm。強拡大50視野中の核分裂像の数は0~2(平均0.4)個であった。転帰は生存9例、他病死1例であった。悪性10症例では、部位は下行脚7例、水平脚3例と、良性症例よりやや肛門側に発生する傾向にあった。大きさは4.0~12.0(平均7.5)cmと良性症例よりも大きく、強拡大50視野中核分裂像の数が2~22(平均6.4)個と良性より多いことが特徴であった。転帰は生存2例、転移による死亡8例。転移部位は肝8例、腹膜3例、後腹膜、骨、リンパ節それぞれ2例であった。以上の症例の検討から、Goldblumらは、大きさ4.5cm以上ないしは強拡大50視野中に核分裂像が2個以上というカテゴリーを悪性の指標と定義づけている。一方、Ueyamaら⁵⁾は食道・胃・小腸・結腸のstromal tumor 120症例の病理学のおよび臨床的な検討から、強拡大50視野中核分裂像が5個以上を悪性と定義づけている。以上の報告から、十二指腸に発生したstromal tumorは、ほかの消化管に発生したものより、臨床的な悪性度が高いと考えられる。

Table 1 Reported cases of the duodenal GIST in Japan.

No	Author	Year	age	sex	Chief complaint	Scale (cm)	Localization	Preoperative diagnosis	Operational method	Mm	Nm	CD34
1	Tanaka	1993	49	F	abdominal mass	10×6×5	2 nd portion	SMT or NT	?	-	+	?
2	Yamamura	1997	50	F	anemia	5.5×4.5×4	2 nd portion	leiomyosarcoma	PD	-	-	?
3	Hata	1997	71	M	anemia	26×15×12	3 rd portion	RT	pd	?	+ / -	+ / -
4	Ichiyasu	1998	66	M	general fatigue	3.5×3.2	3 rd portion	leiomyosarcoma	pd	-	-	+
5	Kitayama	1999	56	F		3×3	1 st portion	submucosal tumor	distal gastrectomy	-	-	+
6	this case	2000	51	M	tarry stool	3.8×3.7×3	3 rd portion	stromal tumor	pd	-	-	+

Mm : muscle marker(myosin, desmin, actin) Nm : neural marker(NSE, s-100)

SMT : smooth muscle tumor, NT : neurogenic tumor, RT : retroperitoneal tumor

PD : pancreatico-duodenectomy, pd : partial duodenectomy

十二指腸の stromal tumor は他の消化管と比較して発生頻度が低く、本邦で報告された新しい概念に基づく十二指腸 stromal tumor についての症例報告の論文は、私たちが検索できたものは 5 編のみであった(Table 1)⁹⁾⁻¹⁰⁾。これに会議録で報告されているもの 13 例も含めて、本邦報告例 18 例(男性 10 例, 女性 8 例)について検討した。年齢は 40~83(平均 60.9)歳。初発症状は出血・貧血が 9 例ともっとも多く、腹痛 3 例、腹部腫瘍 2 例であった。占居部位は下行脚がもっとも多く 8 例、水平脚・上行脚が 5 例、球部が 2 例であった。以上の報告は Goldblum らの報告と大差は見られなかった。大きさは最大径 22cm という巨大腫瘍も 1 例あり⁹⁾、径 4.5cm 以上が 8 例、4.5cm 未満が 7 例、平均 6.0cm と悪性を示唆する症例が多いのが特徴であった。手術術式は、十二指腸部分切除術を施行されたものが 9 例、膵頭十二指腸切除術が 4 例、占居部位が球部であったため、幽門側胃切除術を施行されたものが 1 例であった¹⁰⁾。

十二指腸 stromal tumor の診断法は、最終的には生検による。特に出血・貧血を主訴とする粘膜下腫瘍は、潰瘍形成を来していることが多いため、GIST を念頭に置いて採取部位に注意して生検を施行する必要がある。一般的には、GIST は生検による診断が困難といわれている¹¹⁾。しかし胃の GIST に関しては生検により診断しえた報告例があり¹²⁾、また十二指腸 stromal tumor の本邦報告例においても、初発症状は出血・貧血がもっとも多いことから、GIST の概念が広く一般化

されれば、生検により診断し得る症例も増加すると思われる。

十二指腸 stromal tumor の治療法は、手術が主であるが、症例数が少ないため、その適応に関しては一定の見解が得られていない。通常、腫瘍からの出血が保存的治療で軽快しない症例や、通過障害がある症例が手術適応になる。それに加えて、十二指腸の stromal tumor は臨床的悪性度が高いため、無症状であっても、直径 4.5cm 以上の GIST が疑われる粘膜下腫瘍や、4.5cm 未満でも生検で GIST と診断された腫瘍は、悪性の可能性が否定できないため、積極的に手術を施行すべきだと考えられる。

主な術式はリンパ節転移がまれであるため、十二指腸部分切除術で十分であるが、術前術中の検索でリンパ節転移が疑われる症例や発生部位・形態によっては膵頭十二指腸切除術を必要とする場合があると考えられる。

本症例は、免疫組織学的に CD34 のみが陽性所見を示したため、狭義の GIST に属し uncommitted type と診断された。腫瘍は十二指腸水平脚にあり、大きさは 3.8cm、強拡大 10 視野中の核分裂像の数が 2~4 個で、Goldblum らの報告に照らし合わせると悪性といえる。現在、当科外来に通院中だが転移は認められていない。しかし、肝や骨などへの転移の可能性を念頭に置きながら、今後もフォローしていかなければならないと考えている。

文 献

- 1) 片桐耕吾, 剛崎寛徳, 酒井義浩: 十二指腸 stromal tumor. 別冊日本臨牀領域症候群5. 日本臨牀社, 大阪, 1994, p707-709
- 2) Rosai J: Stromal tumors. *Ackerman's Surgical Pathology*. Eighth edition. Mosby-Year Book Inc., Missouri, 1996, p645-647
- 3) Miettinen M, Virolainen M, Sarlomo MR: Gastrointestinal stromal tumors-value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J surg Pathol* 19: 207-216, 1995
- 4) Goldblum JR, Appleman HD: Stromal tumors of the duodenum A histologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 19: 71-80, 1995
- 5) Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H et al: A clinicopathologic and immunochemical study of gastrointestinal tumors. *Cancer* 69: 947-955, 1992
- 6) Tanaka A, Hoshino M, Hayakawa T et al: Duodenal stromal tumor with neural differentiation. *Intern Med* 32: 72-76, 1993
- 7) 山村浩然, 石田文生, 関健一郎ほか: 十二指腸 stromal tumor の1例. *日臨外医学会誌* 58: 2344-2348, 1997
- 8) 秦庸壮, 伊藤浩二, 阿部憲司ほか: 十二指腸原発神経鞘腫(GIST)の1例. *岩見沢市病医誌* 23: 117-124, 1997
- 9) 一安のり子, 多田修治, 神尾多喜浩ほか: 早期胃癌術後の経過観察中に発見された十二指腸原発 malignant gastrointestinal stromal tumor の1例. *日消病会誌* 95: 1235-1239, 1998
- 10) 北山佳弘, 福田康文, 江尻新太郎ほか: 十二指腸に発生した gastrointestinal stromal tumor の1例. *日消外会誌* 32: 1017-1021, 1999
- 11) 菅井有, 小野貞英, 上杉憲幸ほか: 十二指腸生検の読み方(病理組織標本の読み方). *臨消内* 12: 779-785, 1997
- 12) 八十島孝博, 秋山守文, 相沢誠ほか: 術前に診断し得た, 胃に発生した Gastrointestinal stromal tumor の一例. *臨と研* 74: 1775-1778, 1998

A Case of Gastrointestinal Stromal Tumor of
Duodenum Diagnosed before Operation

Tsuyoshi Mori, Yoshinori Hamada, Naoko Kamano, Noriko Sakaida*,
Akiharu Okamura* and Koshiro Hioki

The Second Department of Surgery and Department of Pathology*, Kansai Medical University

A gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the duodenum in a 51-year-old male is reported. The patient presented with a history of repeated tarry stools and was admitted to our hospital. An elevated lesion with ulceration was found in the third portion of duodenum as a result of various types of examinations. Biopsy revealed a GIST originating in the duodenum, and partial duodenectomy was performed. The surgical specimen was a submucosal tumor, 38 × 37 × 30 mm in size, with a clear border and central necrosis. Pathological examination revealed dense fascicular proliferation of spindle-shaped tumor cells in a bundle and 2-4 nuclear divisions in 10 HPFs. Since immunohistochemical studies revealed tumor cells with a positive pattern for vimentin and CD34, and negative pattern for desmin, α -smooth muscle actin, HIF-35, and S-100 protein, we made a diagnosis of malignant gastrointestinal stromal tumor, uncommitted type. GISTs originating in the duodenum are rare and more malignant than GISTs originating at other sites in the digestive tract, and therefore careful follow-up may be required.

Key words: gastrointestinal stromal tumor of duodenum, partial duodenectomy

[Jpn J Gastroenterol Surg 33: 333-337, 2000]

Reprint requests: Tsuyoshi Mori The Second Department of Surgery, Kansai Medical University
10-15 Fumizoncho, Moriguchi city, 570-8507 JAPAN